

0-798017

На правах рукописи



Ардашов Олег Васильевич

**СИНТЕЗ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ *пара*-МЕНТА-1,8-ДИЕН-5,6-ДИОЛА И ИХ
ПРОИЗВОДНЫХ -
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

НОВОСИБИРСК – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, в.н.с.
Волчо Константин Петрович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор,
Василевский Сергей Францевич
ФГБУН Институт химической кинетики и
горения СО РАН, руководитель группы

кандидат химических наук,
Савельев Виктор Александрович,
ФГБУН Новосибирском институте органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, с.н.с.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт физиологически
активных веществ Российской академии наук

Защита состоится «02» ноября 2012 г. В 9¹² часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «25» сентября 2012 г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КФУ



0000741655

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук

Петрова Тамара Давыдовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Спирты с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом проявляют широкий спектр биологической активности, включая противораковую, противопаразитарную, антимикробную, фунгицидную и другие активности. Наличие у этих соединений двух С=С двойных связей с различной реакционной способностью и гидроксильной группы, а также возможности получения спиртов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом в виде обоих энантиомеров с высокой оптической чистотой позволяют использовать эти соединения в качестве исходных в асимметрическом синтезе, проводить различные модификации и получать новые ценные фармакологические агенты.

Методы синтеза спиртов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом исключительно разнообразны и направлены, в первую очередь, на решение проблем регио-, стерео- и энантиоселективности процессов. Особенно явно и наглядно эти проблемы проявятся в процессе разработки способов синтеза *диолов* и *полигидроксисоединений* с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, в настоящее время областью химии практически неисследованной, но, без всякого сомнения, весьма перспективной, как с химической точки зрения, так и в связи с исследованиями их биологической активности.

Недавно было обнаружено [1], что (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол с энантиомерным избытком 70% проявляет высокую противопаркинсоническую активность в опытах *in vivo* на мышах, а также имеет низкую токсичность. Совокупность этих свойств делает перспективными исследования противопаркинсонической активности изомеров и производных *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола.

Цель работы. Целью настоящей работы является синтез соединений, необходимых для проведения фармакологических исследований по противопаркинсонической и другим видам биологической активности *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола и его производных. Для достижения этой цели нами в настоящей работе поставлены следующие задачи:

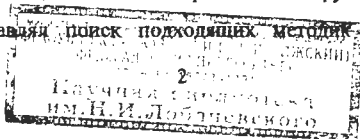
1) Синтез всех восьми возможных стереоизомеров *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола с высокой (не менее 90%) оптической чистотой для установления влияния абсолютной конфигурации на противопаркинсоническую активность и выявления наиболее активного стереоизомера.

2) Синтез четырех соединений, в каждом из которых отсутствует одна из четырех функциональных групп, имеющихся в наиболее активном из стереоизомеров *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола (две двойные связи и две гидроксильные группы), для установления важности наличия каждой из функциональных групп для проявления противопаркинсонической активности.

3) Синтез набора вероятных метаболитов наиболее активного стереоизомера *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола, необходимых для последующих фармакокинетических испытаний при изучении метаболизма этого соединения.

4) Синтез набора производных *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола для изучения влияния химических модификаций на биологическую активность.

Научная новизна. В результате проделанной работы нами разработаны методы, позволяющие получить целевые диолы, их производные и триолы с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом с энантиомерными избытками, соответствующими энантиомерным избыткам коммерчески доступных исходных соединений - (+)- и (-)- α -пиненов и (+)- и (-)-карвонов с высокой оптической чистотой, либо (-)-вербенона (коммерчески доступный с *ee* 70%, либо получаемый нами из (-)- α -пинена с *ee* 93%). Решение проблемы стереоселективности достигалось путем асимметрической индукции, благодаря последовательности различных методов эпексидирования, окисления и восстановления. Ключевыми стадиями наиболее важных синтезов стали процессы изомеризации на различных гетерогенных катализаторах соединений с пинановым остовом, содержащих, помимо эпексидной функции, до двух гидроксильных групп. Так, использование монтмориллонитовых глин позволяет провести перегруппировку соединений с пинановым остовом в соответствующие соединения с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом с хорошими или умеренными выходами. При этом конфигурация асимметрических центров в продукте изомеризации напрямую соотносится с конфигурацией соответствующих центров в исходном соединении. Использование NH_4NO_3 в нитроэтаноле также позволило провести одно из подобных превращений, а использование TiO_2 открывает возможность проведения изомеризации эпексида с сохранением пинанового остова, что позволяет далее решить некоторые проблемы региоселективного введения функциональных групп. Предметами исследований также стали проведение региоселективных трансформаций, таких как восстановление двойной связи, окисление гидроксильных групп, введение брома и хлора. Особую сложность составлял поиск подходящих методов и оптимальных условий



превращений, поскольку часто исследуемые соединения не вступали в реакцию при использовании мягких методов, в то же время многие более жесткие методы и условия приводили к ароматизации или к образованию смесей продуктов. В случае использования в качестве исходных соединений (+)- и (-)-карвона и (-)-изопулегола в качестве основных подходов нами использованы получение и окисление Si-енолятов. Благодаря совокупности всех перечисленных методов, нами синтезирован набор сложных полифункциональных соединений с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, содержащих три и более асимметрических центров, по две или три гидроксильные группы или другие функциональные группы, в том числе атомы галогенов и аминогруппы, альдегидные и кетогруппы, что открывает большие возможности дальнейшей селективной модификации полученных соединений.

Среди наиболее важных результатов работы можно отметить следующие:

1) Синтезированы все восемь возможных стереоизомеров *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола с энантиомерным избытком не менее 93 %.

2) Получены четыре соединения, в каждом из которых отсутствует одна из четырех функциональных групп, имеющих в наиболее активном (4*S*,5*R*,6*R*)-стереоизомере *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола. Синтез проводился с учетом абсолютной конфигурации остающихся в целевых молекулах стереоцентров, в соответствии с их конфигурацией в структуре (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола.

3) Синтезированы следующие возможные метаболиты (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола: *цис*- и *транс*-эпоксиды по 1,2-двойной связи, гидроксипроизводные по обеим метильным группам и лактон (3*aS*,7*R*,7*aR*)-7-гидрокси-6-метил-3-метил-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидробензофуран-2(3*H*)-он, а также разработан подход к синтезу (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол-7-карбоновой кислоты.

4) Получен набор производных *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диолов, включающий в себя сложные эфиры: диацетат, моно- и диникотинаты, моно- и диизоникотинаты и дипролинаты, а также *N*- и *C*-производные (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола по положению 10.

Практическую значимость проведенной работы можно подтвердить данными, полученными в результате фармакологических испытаний синтезированных соединений в ЛФИ НИОХ и в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском институте гриппа. Так, показано, что абсолютная конфигурация *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола оказывает

решающее влияние на его противопаркинсоническую активность. Наиболее активным является (4*S*,5*R*,6*R*)-стереоизомер. Выяснилось, что для достижения полного противопаркинсонического эффекта (4*S*,5*R*,6*R*)-*напа*-мента-1,8-диен-5,6-диола необходимыми являются все четыре имеющиеся в нем функциональные группы. Введение в положение 10 (4*S*,5*R*,6*R*)-*напа*-мента-1,8-диен-5,6-диола заместителей, содержащих атомы азота, ведет к потере противопаркинсонической активности. В то же время, при введении бутильного заместителя в это же положение высокая противопаркинсоническая активность этого соединения сохраняется. Эта информация чрезвычайно важна для выбора пути иммобилизации соединения (4*S*,5*R*,6*R*)-*напа*-мента-1,8-диен-5,6-диола с целью поиска возможных мишеней. 6-Мононикотинат (4*S*,5*R*,6*R*)-*напа*-мента-1,8-диен-5,6-диола проявил существенную активность против вируса гриппа A/California (H1N1)v.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на семинарах Отдела природных и биологически активных веществ, молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН; отдельные части работы были доложены на Международной конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент 2009), на IV Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул 2009), на II Российско-Корейской конференции “Current issues of natural products chemistry and biotechnology” (Новосибирск 2010 г), на XIII Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии». (Новосибирск, 2010), на Международной научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск 2011), на Международной конференции “Renewable Wood and Plant Resources: Chemistry, Technology, Pharmacology, Medicine” (Санкт-Петербург, 2011) и на международной конференции «The 3rd Korea-Russia bio joint forum on the natural products industrialization and application» (Gangneung, 2011).

Публикации. По материалам диссертации в рецензируемых журналах опубликовано 7 работ, получено 4 патента.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (171 наименование). Работа содержит 110 схем и 17 рисунков.

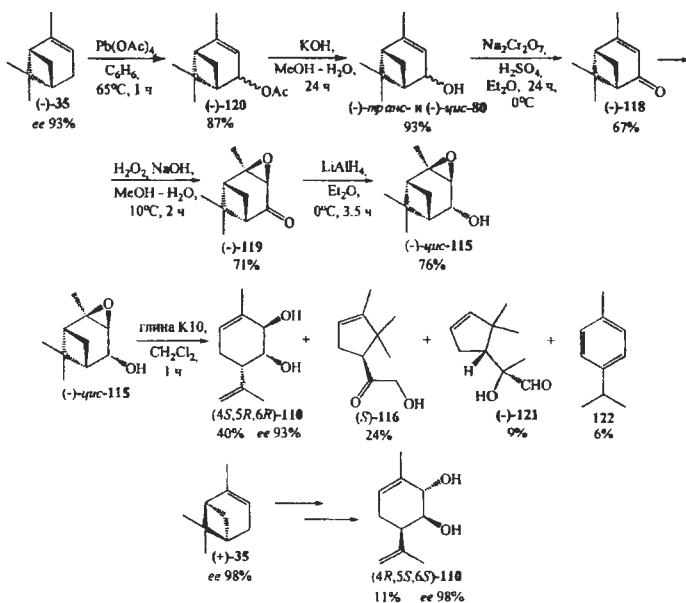
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор включает в себя сведения о синтезе спиртов и диолов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, а также содержит информацию о выделении из природных источников, биологической активности и применении в асимметрическом синтезе этих соединений.

Синтез всех восьми стереоизомеров *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола (110).

Синтез первой пары энантиомеров – соединений (4*S*,5*R*,6*R*)-110 и (4*R*,5*S*,6*S*)-110 осуществлен исходя из коммерчески доступных (-) и (+)- α -пиненов ((-)-35 и (+)-35) с высокой оптической чистотой (схема 1). Сначала нами проведен синтез соответствующих (-) и (+)-вербенонов ((-)-118 и (+)-118) в соответствии с методикой [2]. Взаимодействием (-)- α -пинена ((-)-35, *ee* 93%) с $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, омылением и последующим окислением дихроматом натрия мы получили (-)-вербенонон ((-)-118) с выходом 54% в пересчете на ((-)-35).

Схема 1.



Далее, в соответствии с методикой [3], взаимодействием (-)-вербенона ((-)-118) с H_2O_2 и последующим восстановлением LiAlH_4 получили эпоксид (-)-цис-вербенола ((-)-цис-115, 48% в пересчете на (-)-118).

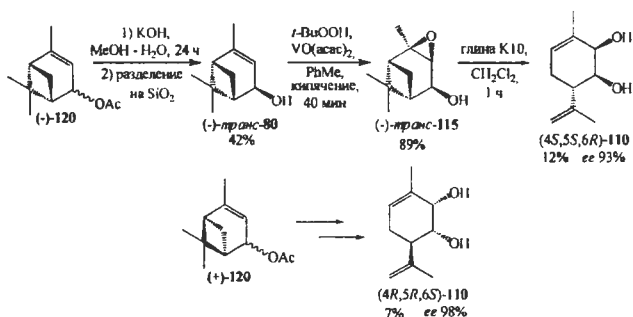
Изомеризация соединения (-)-цис-115 в присутствии монтмориллонитовой глины K10 позволила получить диол (4*S*,5*R*,6*R*)-110 с выходом 40%, а также гидроксикетон (5*S*)-116, α-гидроксильдегид (-)-121 и *para*-цимол 122 с выходами 24%, 9% и 6%, соответственно (схема 64).

Аналогично, исходя из (+)-α-пинена ((+)-35, *ee* 98%) получили соединение (4*R*,5*S*,6*S*)-110 с общим выходом 11%.

Энантиомерный избыток (*ee*) в продуктах 110 здесь и далее определялся с помощью ГЖХ-МС на хиральной колонке, он диктовался оптической чистотой исходных α-пиненов и составил 93% для (1*R*,2*R*,6*S*)-110 и 98% для (1*S*,2*S*,6*R*)-110.

Синтез второй пары энантиомеров, (4*S*,5*S*,6*R*)-110 и (4*R*,5*R*,6*S*)-110 приведен на схеме 2. *транс*-Вербенолы ((-)-*транс*-80 и (+)-*транс*-80) синтезировали в соответствии с методикой [4]. Омыление полученной ранее (схема 2) смеси ацетатов (-)-120 с последующим разделением колоночной хроматографией на силикагеле выделяли (-)-*транс*-вербенол ((-)-*транс*-80) с выходом 42%. Для эпексидирования *транс*-вербенола ((-)-*транс*-80) мы использовали систему $\text{VO}(\text{асас})_2/t\text{-BuOOH}$. Выход продукта (-)-*транс*-115 составил 89%.

Схема 2.



В отличие от эпоксида *цис*-вербенола (-)-*цис*-115, при изомеризации соединения (-)-*транс*-115 на глине K10 в качестве основного продукта (21%) образовывался

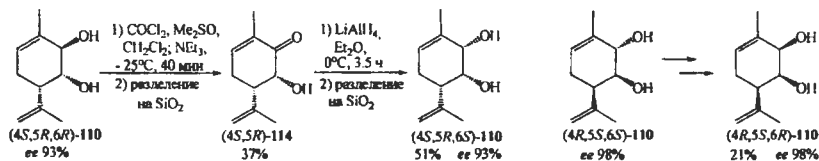
3. Il'ina, I.V., Volcho, K.P., Korchagina, D.V., Barkhash, V.A., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of optically active, cyclic α-hydroxy ketones and 1,2-diketones from verbenone epoxide. // *Helv. Chim. Acta.* - 2006. - V. 89. N. 3. - P. 507 - 514.

гидроксикетон (*S*)-116, тогда как *цис*-диол (4*S*,5*S*,6*R*)-110 (*ee* 93%) был выделен с выходом 12%.

Аналогичным способом, исходя из смеси ацетатов (+)-120 получили с общим выходом 7% энантиомерный (4*R*,5*R*,6*S*)-110 (*ee* 98%).

Окислением стереоизомера (4*S*,5*R*,6*R*)-110 по Сверну системой $(\text{COCl})_2$ – ДМСО – NEt_3 нами получен гидроксикетона (4*S*,5*R*)-114 с выходом 37%. Восстановлением соединения (4*S*,5*R*)-114 с помощью LiAlH_4 и последующей колоночной хроматографией мы получили искомый полностью *цис*-изомер (4*S*,5*R*,6*S*)-110 с выходом 51%. Аналогично, исходя из (4*R*,5*S*,6*S*)-110, синтезировали (4*R*,5*S*,6*R*)-110 с общим выходом 21% по двум стадиям (схема 3).

Схема 3.



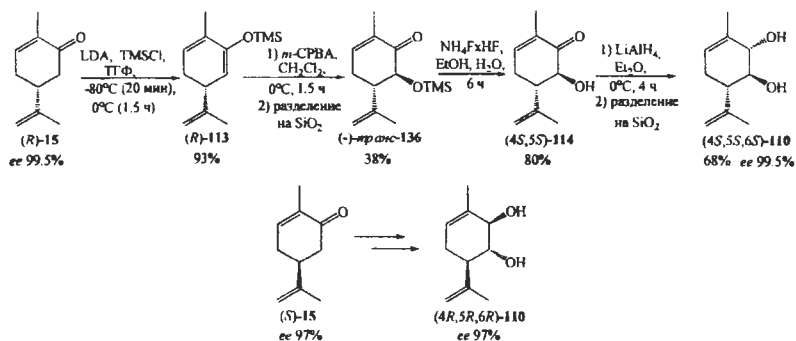
Синтез еще двух стереоизомеров (4*S*,5*S*,6*S*)- и (4*R*,5*R*,6*R*)-110 осуществляли из (+)-(*S*)- и (-)-(*R*)-карвонов ((*S*)- и (*R*)-15) в соответствии со схемой 4. Синтез соединения (-)-*транс*-136 мы проводили в соответствии с работой [5]. Взаимодействием (-)-(*R*)-карвона ((*R*)-15) (*ee* 99.5%) с диизопропиламином лития и триметилхлорсиланом, окислением *мета*-хлорнадбензойной кислотой, разделением колоночной хроматографией и удалением триметилсилильной группы в соединении (-)-*транс*-136 с помощью $\text{NH}_4\text{F} \cdot \text{HF}$ нами получен гидроксикетона (4*S*,5*S*)-114 с выходом 28% (в пересчете на (*R*)-15). Также с выходом 32% был выделен эпимерный продукт (4*S*,5*S*,6*R*)-110. Восстановление кетонной группы в соединении (4*S*,5*S*)-114 в спиртовую с помощью LiAlH_4 и последующее разделение диастереомеров позволило получить соединение (4*S*,5*S*,6*S*)-110 с выходом 68% и *ee* 99.5% (схема 4).

Аналогично, исходя из (+)-(*S*)-карвона ((*S*)-15, *ee* 97%), синтезировали (4*R*,5*R*,6*R*)-110 (*ee* 97%) с общим выходом 17% по всем стадиям (схема 4).

4. Whitam, G.H. The Reaction of α -Pinene with Lead Tetraacetate. // JCS – 1961. – N. 5. – P. 2232 – 2236.

5. Hong, S., Lindsay, H.A., Yaramasu, T., Zhang, X., McIntosh, M.C. Intramolecularly competitive Ireland-Claisen rearrangements: scope and potential applications to natural product synthesis. // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – N. 7. – P. 2042 – 2055.

Схема 4.

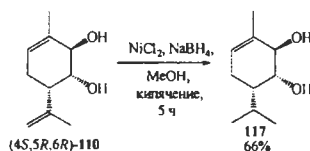


Для всех восьми полученных стереоизомеров диола **110** в ЛФИ НИОХ проведены испытания на наличие противопаркинсонической активности. Наибольшую активность проявляет (4*S*,5*R*,6*R*)-стереоизомер. Интересно отметить, что изменение конфигурации всего одного атома углерода в положении 6 привело к тому, что образующийся при этом (4*S*,5*R*,6*S*)-стереоизомер проявил выраженный противоположный эффект. Оставшиеся стереоизомеры или не проявили активности, или значительно уступали (4*S*,5*R*,6*R*)-стереоизомеру. Дальнейшие исследования мы проводили с учетом этих данных.

Уменьшение количества функциональных групп в диоле (4*S*,5*R*,6*R*)-**110**

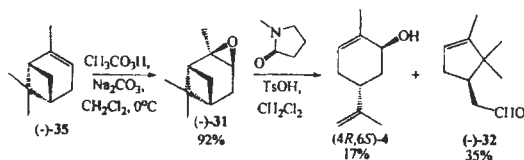
Нами обнаружено, что в качестве эффективной системы селективного восстановления изопропенильной двойной связи в диоле (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** может использоваться смесь реагентов NiCl_2 и NaBH_4 . Реакция проводилась при кипячении в метаноле в течение 5 ч, выход соединения **117** после обработки и очистки методом колоночной хроматографии составил 66% (схема 5).

Схема 5.



Одним из наиболее удобных и простых методов стереоселективного синтеза (-)-*транс*-карвеолов ((4*S*,6*R*)- и (4*R*,6*S*)-**4**) является изомеризация соответствующих эпоксидов α -пинена ((+)- и (-)-**31**) в присутствии различных катализаторов.

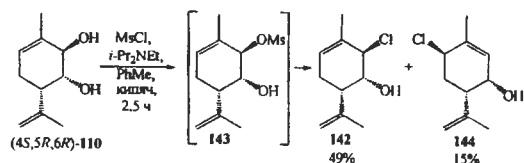
Схема 6.



Мы синтезировали эпексид α -пинена (-)-31 окислением (-)- α -пинена (-)-35 надуксусной кислотой с выходом 92%. Изомеризацию соединения (-)-35 проводили в присутствии смеси *N*-метилпиrolлидона и *p*-TsOH. После разделения колоночной хроматографией получили искомый (-)-*транс*-карвеол (4R,6S)-4 и камфолоновый альдегид (-)-32 с выходами 17 и 35%, соответственно (схема 6).

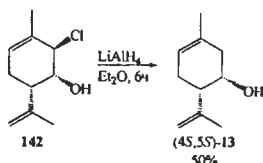
При кипячении диола (4S,5R,6R)-110 с MsCl в толуоле в присутствии *i*-Pr₂NEt происходило и образование мезилата 143, и замещение вновь образовавшей группы на атом хлора, приведшее к получению смеси соединений 142 и 144, выход которых после колоночной хроматографии составил 49% и 15%, соответственно (схема 7).

Схема 7.



Восстановление хлоргидрина 142 с помощью LiAlH₄ позволило, после очистки колоночной хроматографией, получить целевое соединение (4S,5S)-13 с выходом 50% (схема 8).

Схема 8.

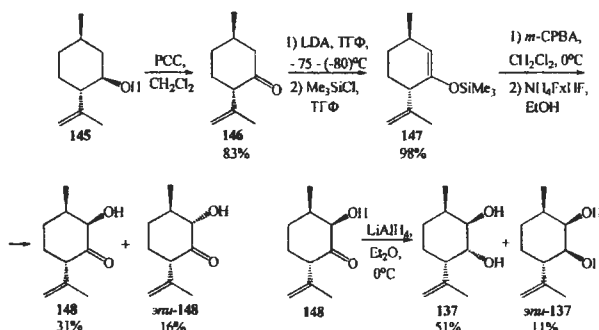


Для синтеза соединения 137 мы в качестве исходного соединения использовали коммерчески доступный (-)-изопулегол 145, который изначально содержит изопропенильную двойную связь, но не имеет двойной связи в цикле (схема 9). Изопулегол 146 получили с выходом 83% окислением соединения 145 с помощью хлорхромата

пиридиния PCC, далее взаимодействием соединения **146** с LDA и TMSCl синтезировали енолят **147**, выход которого составил 98%.

Окисление соединения **147** *мета*-хлорнадбензойной кислотой и последующее удаление Me₃Si-группы бифторидом аммония позволили получить эпимерные гидроксикетоны **148** и *эпи*-**148** с выходами после разделения колоночной хроматографией 31 и 16%, соответственно. Наконец, восстановление соединения **148** с помощью LiAlH₄ привело к целевому продукту **137** с выходом после разделения колоночной хроматографией 51%, кроме того, с выходом 11% был выделен изомерный диол *эпи*-**137** (схема 9).

Схема 9.

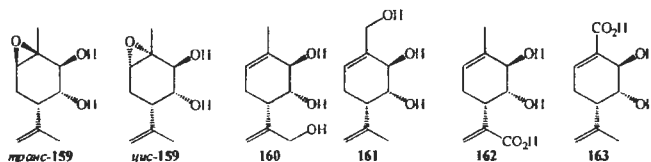


В ЛФИ НИОХ показано, что для достижения полного противопаркинсонического эффекта диола **110** необходимыми являются все четыре имеющиеся в нем функциональные группы.

Синтез предполагаемых метаболитов диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110**

В данном разделе мы поставили перед собой задачу синтеза эпоксидов *транс*- и *цис*-**159**, триолов **160** и **161**, а также разработку подходов к синтезу кислот **162** и **163** (рисунок 1).

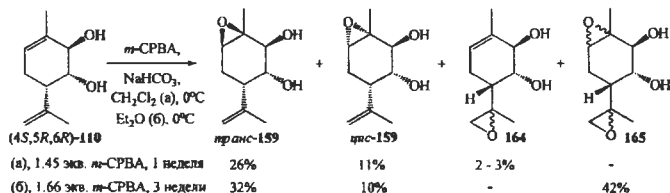
Рисунок 1.



Наилучшие результаты по эпексидированию диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 достигнуты при использовании *m*-ClC₆H₄CO₃H (*m*-CPBA). Так, при проведении реакции с 1.45 экв. *m*-CPBA при 0°C в течение недели конверсия диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 составила 91%, при этом выход эпексидов *транс*- и *цис*-159 в пересчете на прореагировавший диол (4*S*,5*R*,6*R*)-110 составил 26% и 11%, соответственно. Отметим также, что по данным ЯМР ¹H в количестве 2 – 3% в результате реакции образуется смесь диастереомерных эпексидов 164, выделить которые в индивидуальном виде не удалось (схема 10).

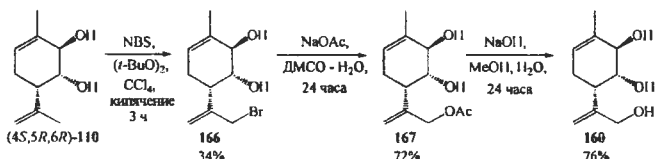
При использовании 1.66 экв. *m*-CPBA при замене растворителя с CH₂Cl₂ на Et₂O и проведении реакции в течение трех недель получены эпексиды *транс*- и *цис*-159, выделенные в количестве 32% и 10%, соответственно. Также, с суммарным выходом 42%, получена смесь четырех диастереомерных диэпексидов 165, разделить которую на индивидуальные соединения не удалось (схема 10).

Схема 10.



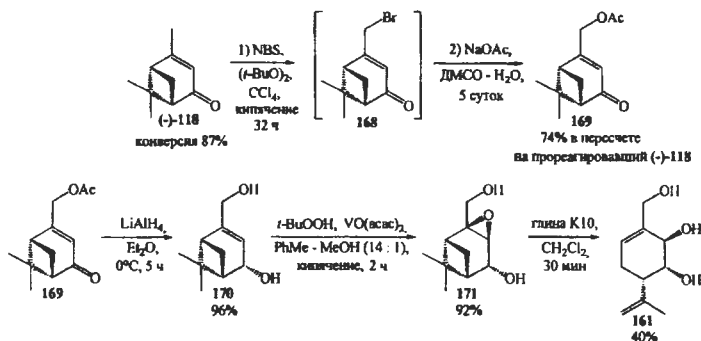
Взаимодействием соединения (4*S*,5*R*,6*R*)-110 с NBS в CCl₄ в присутствии (*t*-BuO)₂ при кипячении в течение 3 ч, с последующим нанесением реакционной смеси, без водной обработки, на колонку с SiO₂ и хроматографированием, мы получили бромид 166 с выходом 34%. Взаимодействием бромида 166 с NaOAc в водном ДМСО получили ацетат 167 с выходом 72%. Наконец, омыление ацетата 167 водно-метанольным раствором NaOH привело нас к искомому триолу 160 с выходом 76%. Общий выход триола 160 в пересчете на исходный диол (4*S*,5*R*,6*R*)-110 составил 19% по трем стадиям (схема 11).

Схема 11.



Аллильным бромированием (-)-вербенон ((-)-118) с помощью NBS в присутствии (*t*-BuO)₂ при кипячении в течение 32 ч синтезировали бромид 168. Далее бромид 168 без выделения и очистки превращали далее в ацетат 169 взаимодействием с ацетатом натрия в водном ДМСО в течение 5 суток. Выход продукта 169 составил 74% в пересчете на прореагировавший (-)-вербенон ((-)-118), конверсия соединения ((-)-118) составляла 87% (схема 12). Затем мы осуществили восстановление ацетата 169 с помощью LiAlH₄ в Et₂O при 0°C в течение 5 ч. В результате получили диол 170 с выходом 96%. Далее, взаимодействием соединения 170 с *t*-BuOOH в присутствии VO(асас)₂ при кипячении в смеси PhMe – MeOH (14 : 1) в течение 2 ч мы получили эпиксид 171 с выходом 92%. Наконец, изомеризацией продукта 171 в присутствии глины K10 в CH₂Cl₂ в течение 30 мин нами получен искомый триол 161, выход которого после разделения колоночной хроматографией на силикагеле составил 40%. Общий выход триола 161 в пересчете на (-)-вербенон ((-)-118) составил 26% по 5 стадиям (схема 12).

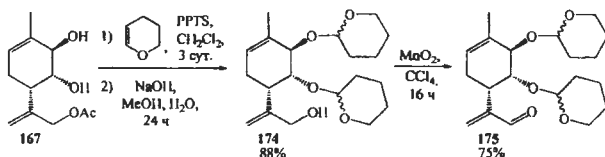
Схема 12.



Тетрагидропиранилирование ацетата 167 проводили в CH₂Cl₂ при взаимодействии с дигидропираном в присутствии *para*-толуолсульфоната пиридиния (PPTS) в течение 3 сут. Избыток дигидропирана отделялся колоночной хроматографией, далее проводилось омыление NaOH в водном метаноле в течение суток. В результате получили бис-ТПП-производное триола 160 – соединение 174. Поскольку в соединении 174 содержится дополнительно два асимметрических центра в тетрагидропиранильном фрагменте, оно получено в виде набора четырех стереоизомеров в равном соотношении с суммарным выходом после очистки колоночной хроматографией на силикагеле 88% в пересчете на ацетат 167. Окисление MnO₂ стереоизомеров 174 позволило получить набор четырех

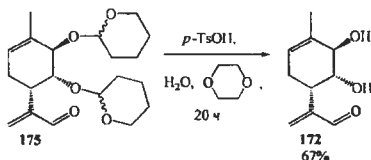
диастереомерных альдегидов **175** в равном соотношении с суммарным выходом 75% (схема 13).

Схема 13.



Нами найден простой эффективный способ депиранирования стереоизомеров **175**, заключающийся в использовании *p*-TsOH в водном диоксане. Реакцию проводили в течение 20 ч в разбавленном растворе при общей концентрации реагентов менее 1%. В результате получили искомый альдегид **172** с выходом после очистки колоночной хроматографией на силикагеле 67% (схема 14). Отметим, что увеличение общей концентрации реагентов за счет уменьшения количества растворителей приводит к значительному уменьшению выхода продукта **172**.

Схема 14.

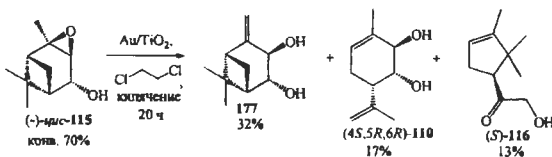


Таким образом, нами разработан способ получения защищенного триола **160**, а именно – бис-ТПП-производного **174**, проведено его окисления до соответствующего альдегида и найдена методика удаления защитных групп с образованием альдегида **172** с общим выходом 44% по четырем стадиям в пересчете на ацетат **167**.

Синтез защищенного по вторичным гидроксильным группам региоизомерного триола **161** разработан нами на основе эпоксида (-)-*цис*-вербенола ((-)-*цис*-**115**).

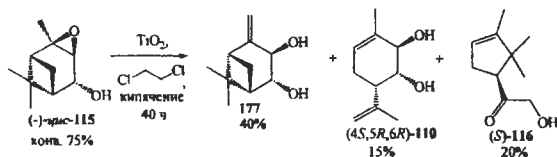
Нами, совместно с сотрудниками Института катализа им Г. К. Борескова СО РАН Демидовой Ю. С. и к.х.н. Симаковой И. Л. изучена изомеризация эпоксида (-)-*цис*-**115** на 5% Au/TiO_2 при кипячении в течение 20 ч в дихлорэтано. В результате нами получены продукты **177**, (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** и (5*S*)-**116** с выходами после разделения колоночной хроматографией на SiO_2 32%, 17% и 13%, соответственно, в пересчете на прореагировавший эпоксид (-)-*цис*-**115** (конв 70%) (схема 15).

Схема 15.



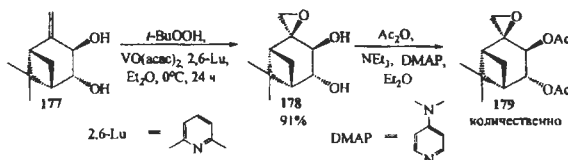
При дальнейшем изучении изомеризации эпоксида **(-)-cis-115** неожиданно выяснилось, что реакция протекает на TiO_2 и в отсутствии Au. В данном случае реакция идет медленнее, и конверсия 75% достигается при кипячении в дихлорэтано в течение 40 ч. Однако препаративный выход соединения **177** в пересчете на прореагировавший эпоксид **(-)-cis-115** был выше и составил 40%. Продукты **(4S,5R,6R)-110** и **(S)-116** выделены в количестве 15% и 20%, соответственно (схема 16).

Схема 16.



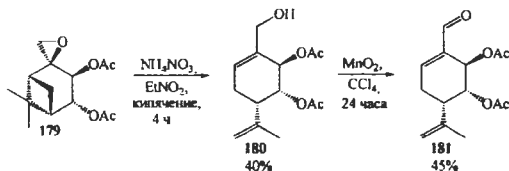
Взаимодействие соединения **177** с $t\text{-BuOOH}$ в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ при кипячении в PhMe в течение 40 минут привело к образованию смеси альдегидов, по видимому, вследствие вторичных реакций раскрытия эпоксида и изомеризации. Усовершенствованная методика заключается в проведении реакции эпексидирования в эфире при 0°C $t\text{-BuOOH}$ в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ и 2,6-лутидина (2,6-Lu). Применяв эту методику к соединению **177**, мы получили искомый эпексид **178** с выходом после очистки колоночной хроматографией на SiO_2 91%. Ацилирование полученного эпексида **178** Ac_2O в присутствии NEt_3 и DMAP в эфире протекало с количественным выходом, и давало в качестве продукта диацетат **179** (схема 17).

Схема 17.



Изомеризацию соединения **179** в присутствии NH_4NO_3 при кипячении в EtNO_2 в течение 4 ч. Выход соединения **180** после разделения колоночной хроматографией в этом случае достигал 40% (схема 18).

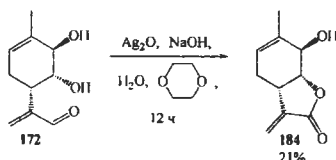
Схема 18.



Окисление соединения **180** проводили MnO_2 в CCl_4 , в результате получили альдегид **181** с выходом 45% после очистки колоночной хроматографией на SiO_2 (схема 18). К сожалению, омыление соединения **181** провести не удалось, поскольку даже в присутствии 20 мол. % NaOH как в водном диоксане, так и в водном MeOH происходила ароматизация, предположительно протекающая через образование в качестве интермедиата соответствующего енолята.

Окисление соединения **172** проводили Ag_2O при использовании NaOH в качестве основания при проведении реакции в водном диоксане в течение 12 ч при комнатной температуре. В результате получили соответствующий кислоте **162** лактон **184** с выходом 21% после очистки колоночной хроматографией на SiO_2 (схема 19).

Схема 19.

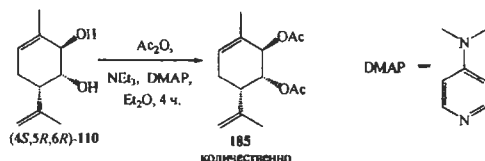


Хотя получить кислоту **162** в индивидуальном виде не удалось, для небольшого количества смеси кислоты **162** с лактоном **184** записан ХМС с соответствующим видом МС, а также определена точная масса молекулярного иона. При окислении альдегида **181** в аналогичных условиях получена сложная смесь продуктов, содержание кислоты **163** в которой по данным ГЖХ – МС достигает 10%. В результате нами получены необходимые нам для фармакокинетики виды МС и хроматографические данные о времени выхода кислот **162** и **163**.

Синтез производных диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110

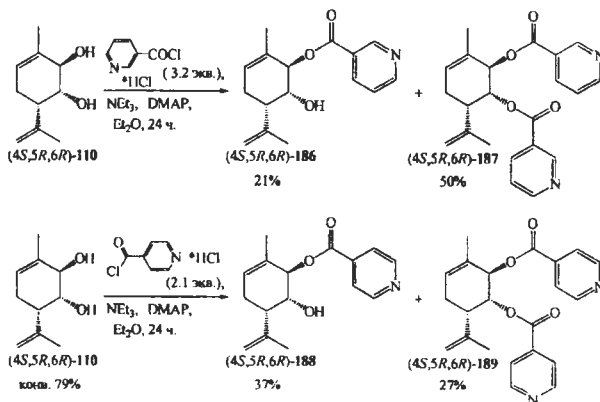
Взаимодействием диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 с 5 экв. Ac_2O в присутствии NEt_3 и каталитических количеств *N,N*-диметилпиридин-4-мина (DMAP) в Et_2O течение 4 ч нами получен диацетат **185** с количественным выходом (схема 20).

Схема 20.



Синтез никотинатов и изоникотинатов мы осуществляли взаимодействием диолов **110** с гидрохлоридами хлорангидридов соответствующих никотиновой и изоникотиновой кислот в присутствии NEt_3 и каталитических количеств DMAP в Et_2O течение суток. Разделение и очистку продуктов производили методом колоночной хроматографии. Так, исходя из диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 при использовании 3.2 экв. 3- PyCOCl х HCl нами получены моно- и диникотинаты (4*S*,5*R*,6*R*)-**186** и (4*S*,5*R*,6*R*)-**187** с выходами 21% и 50%, соответственно. Подобным образом, взаимодействием диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 с 2.1 экв. 4- PyCOCl х HCl синтезированы моно- и диизоникотинаты (4*S*,5*R*,6*R*)-**188** и (4*S*,5*R*,6*R*)-**189** с выходами 37% и 27%, соответственно, в пересчете на прореагировавший диол (4*S*,5*R*,6*R*)-110. В данном случае конверсия диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 была неполной и составляла 79% (схема 21).

Схема 21.

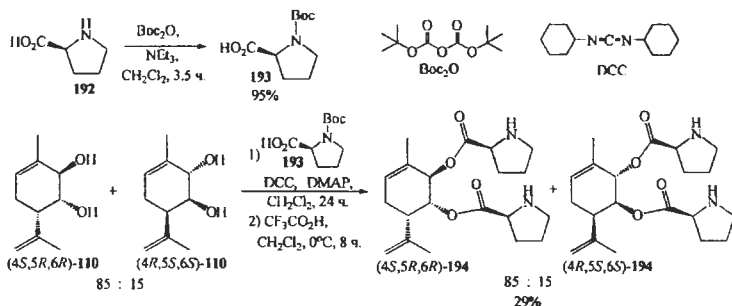


Аналогично нами синтезированы моно- и диникотинаты из других изомеров диола **110** ((4*R*,5*S*,6*S*)-**110** и (4*R*,5*R*,6*S*)-**110**), а также из эпоксипроизводного *транс*-**159**.

Проведенные в Санкт-Петербургском институте гриппа исследования показали, что 6-мононикотинат (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола проявляет существенную активность против вируса гриппа A/California (H1N1)v.

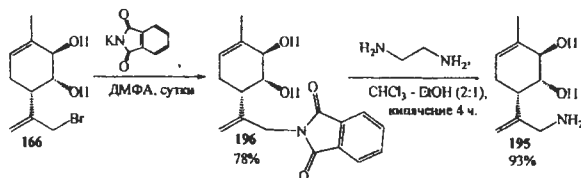
Далее мы осуществили синтез дипролинатов диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110**. В качестве исходного использовался диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** с энантимерным избытком 70% (содержание (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** – 85%, (4*R*,5*S*,6*S*)-**110** – 15%). Сначала, взаимодействием *L*-пролина (**192**) с Boc_2O в CH_2Cl_2 в присутствии NEt_3 в течение 3.5 ч по методике получили *Boc*-производное **193** с выходом 95%. Далее проводили конденсацию с помощью DCC в присутствии DMAP в CH_2Cl_2 в течение суток, затем удаляли *Boc*-защитные группы взаимодействием с $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_2Cl_2 . Оптимальными условиями реакции удаления защитной группы оказались перемешивание реакционной смеси в течение 8 ч при 0°C. В результате получили смесь дипролинатов (4*S*,5*R*,6*R*)-**194** и (4*R*,5*S*,6*S*)-**194** (85 : 15) с суммарным выходом 29% в пересчете на диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** (схема 22).

Схема 22.



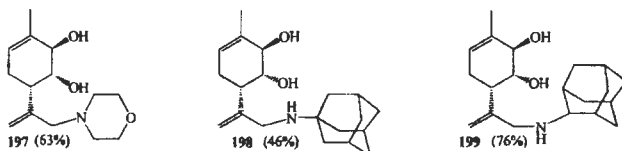
Исходя из бромида **166** нами был синтезирован набор 10-производных диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110**.

Аминопроизводное **195** синтезировано по методу Габрезля через соответствующий фталимид **196**. Взаимодействием бромида **166** с фталимидом калия в ДМФА в течение суток получили соединение **196** с выходом после очистки колоночной хроматографией 78%. Соединение **196** кипятили с этилендиамином в смеси CHCl_3 – EtOH (2 : 1) в течение 4 ч. В результате получили искомый продукт **195** с выходом после очистки колоночной хроматографией 93% (схема 23).



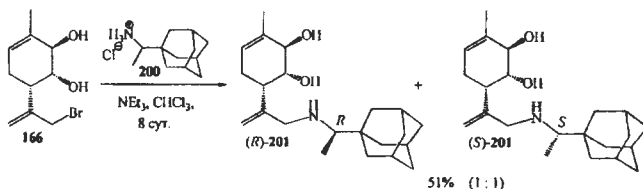
Взаимодействием бромиды **166** с морфолином в CHCl_3 в течение 2 сут получено производное **197** с выходом после очистки колоночной хроматографией 63% (рисунок 2).

Рисунок 2.



Подобным образом получили соответствующие производные 1- и 2-аминоадамантанов **198** и **199** взаимодействием бромиды **166** с гидрохлоридами 1- и 2-аминоадамантанов в CHCl_3 в присутствии в качестве основания NEt_3 с хорошими выходами (рисунок 2). Аналогично, взаимодействием бромиды **166** с гидрохлоридом римантадина (**200**) в течение 8 сут. получили с суммарным выходом 51% смесь эпимерных по метильной группе продуктов (*R*)- и (*S*)-**201** (1 : 1). Далее, проведя серию последовательных хроматографий, нам удалось выделить продукт (*R*)-**201** в количестве 5%, а также с выходом 8% получить эпимерным (*S*)-**201** с *de* 82% (схема 24).

Схема 24.

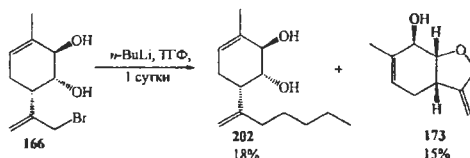


Наконец, используя в качестве реагента *n*-BuLi при проведении реакции в ТГФ в течение суток, мы получили соответствующее бутилпроизводное **202** с выходом 18%, а также продукт гетероциклизации **173** с выходом 15% (схема 25).

Проведенное в ЛФИ НИОХ изучение противопаркинсонической активности 10-производных диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** на мышах *in vivo* показало, что введение заместителей,

содержащих атом азота, ведет к потере противопаркинсонической активности. В то же время, при введении алифатического заместителя (бутил в соединении **202**) в положение 10 диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** сохраняется высокая противопаркинсоническая активность этого соединения. Эта информация чрезвычайно важна для выбора пути иммобилизации соединения (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** с целью поиска возможных мишеней.

Схема 25.



ВЫВОДЫ

1) Впервые успешно осуществлен синтез всех восьми стереоизомеров *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола с энантиомерным избытком не менее 93%, исходя из коммерчески доступных (+)- и (-)- α -пиненов и (+)- и (-)-карвонов с высокой оптической чистотой. Наибольшую противопаркинсоническую активность проявляет (4*S*,5*R*,6*R*)-стереоизомер.

2) Проведен направленный синтез четырех соединений, в каждом из которых отсутствует одна из четырех функциональных групп, имеющих в (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диоле (две гидроксильные группы и две двойные связи): (1*R*,2*R*,6*S*)-6-изопропил-3-метилциклогекс-3-ен-1,2-диол, (-)-*транс*-карвеол, (4*S*,5*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5-ол и (1*R*,2*R*,3*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан-1,2-диол. Для достижения полного противопаркинсонического эффекта (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола необходимыми являются все четыре имеющиеся в нем функциональные группы.

3) Впервые синтезированы возможные метаболиты (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола: *транс*- и *цис*-эпоксиды по 1,2-двойной связи; триолы *пара*-мента-1,8-диен-5,6,7-триол и *пара*-мента-1,8-диен-5,6,10-триол; лактон (3*aS*,7*R*,7*aR*)-7-гидрокси-6-метил-3-метилен-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидробензофуран-2(3*H*)-он.

4) Разработан подход к синтезу одного из возможных метаболитов (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола - (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол-7-карбоновой кислоте, включающий в себя на ключевых стадиях изомеризацию эпоксиды (-)-*цис*-вербенола на

TiO₂, протекающую с сохранением пинанового остова, и изомеризацию (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-6,6-диметилспиро[бидикло[3.1.1]гептан-2,2'-оксиран]-3,4-диилдидекагидрата с пинановым остовом в (1*R*,2*R*,6*S*)-3-(гидроксиметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диилдидекагидрат с *пара*-ментановым остовом на NH₄NO₃ в EtNO₂.

5) Синтезирован набор производных *пара*-мента-1,8-диен-5,6-диолов по гидроксильным группам, включающий в себя дидекагидрат, моно- и диникотинаты, моно- и диизоникотинаты и дипропинаты. Получен набор *N*- и *C*-производных (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола по положению 10. 6-Мононикотинат (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола проявил существенную активность против вируса гриппа A/California (H1N1)v.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Unusual α -hydroxyaldehyde with a cyclopentane framework from verbenol epoxide. // *Mendeleev Commun.* – 2007. – V. 17. – P. 303 – 305.
2. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Необычные продукты взаимодействия вербенона и вербенола с *N*-бромсукцинимидом в присутствии воды. // *Журн. Орган. Химии.* – 2009. – Т. 45. – № 10. – С. 1469 – 1472.
3. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Долгих, М.П., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, Г.А. "Новый высокоэффективный противосудорожный агент – (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол". Доклады Академии Наук. *Физиология.* – 2009. – Т. 429. – № 1. – С. 139–141.
4. Ардашов, О.В., Генаев, А.М., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Гидрирование и конформационный анализ (1*R*, 2*R*, 6*S*)-3-метил-6-(1-метилэтил)циклогекс-3-ен-1,2-диола // *Журн. Орган. Химии.* – 2010. – Т. 46. – № 12. – С. 1775 – 1778.
5. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., академик Толстиков, Г.А. Высокоэффективное противопаркинсоническое средство нового структурного типа. // *Доклады Академии Наук. Физиология.* – 2010. – Т. 435. – № 5. – С. 708–710.
6. Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Il'ina, I.V., Morozova, E.A., Korchagina, D.V., Karpova, E.V., Volcho, K.P., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. Highly potent activity of (1*R*,2*R*,6*S*)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in animal models of Parkinson's disease. // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – N. 11. – P. 3866 – 3874.
7. Ardashov, O.V., Zarubaev, V.V., Shiro, A.A., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Kiselev, O.I. Antiviral activity of 3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol and its derivatives against influenza A(H1N1)2009 virus. // *Letters in Drug Design & Discovery.* – 2011. – V. 8. – N. 4. – P. 375 – 380.
8. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Средство для лечения болезни Паркинсона. Заявка. № 2009148376 от 24.12.2009. Патент № RU 2 418 577. Опубликовано: 20.05.2011 Бюл. № 14. Патентообладатели: НИОХ СО РАН, ООО «Томская фармацевтическая

фабрика». WO2011093742 (A2) — 2011-08-04 (Medication for treating Parkinson's disease).

9. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Долгих, М.П., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. 3-Метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол – в качестве анальгезирующего средства. Рег. № 2009126492. Патент № RU 2 409 351 от 20.01.2011, Бюл. № 2. Патентообладатель: НИОХ СО РАН.
10. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Применение 2-гидрокси-3-метил-6-(1-метилэтенил)циклогекс-3-енона в качестве анальгезирующего средства. Заявка № 2010106573 от 24.02.2010. Патент № RU 2 421 213. Опубликовано: 20.06.2011 Бюл. № 17. Патентообладатель: НИОХ СО РАН.
11. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. 2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4а,5,8,8а-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол – новое анальгезирующее средство. Заявка на патент. Рег. № 2010106866 от 24.02.2010. Патент № RU 2430100. Опубликовано: 27.09.2011 Бюл. № 27. Патентообладатель: НИОХ СО РАН.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Карпова, Е.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез четырех стереоизомеров 3-метил-6-изопропенилциклогекс-3-ен-1,2-диола. Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений». Сборник тезисов. Ташкент, Узбекистан. 18-19 марта 2009 г. С. 223.
2. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Карпова, Е.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез 3-метил-6-изопропенилциклогекс-3-ен-1,2-диолов и их производных, потенциальных биологически активных соединений. Материалы IV Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья». Барнаул, 21-23 апреля 2009 г. Книга 2. С. 103.
3. Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of Six 3-Methyl-6-(1-methylethenyl)cyclohex-3-en-1,2-diol Stereoisomers with High Optical Purity. 2nd Annual Russian-Korean Conference "Current issues of natural products chemistry and biotechnology". Book of Abstracts. 2010 Novosibirsk, Russia, March 15-18, p. 50.
4. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез всех восьми стереоизомеров 3-метил-6-(1-метилэтенил)циклогекс-3-ен-1,2-диола с высокой оптической чистотой. XIII Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, 12-19 сентября 2010, с. 33.
5. Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Volcho, K.P. and Salakhutdinov, N.F. Synthesis of the Reduced Analogs of (1R,2R,6S)-3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-en-1,2-diol. "Current Topics in Organic Chemistry", Book of Abstract, Novosibirsk, Russia. June 6-10, 2011 P. 80.
6. Volcho, K.P., Il'ina, I.V., Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. New CNS-active compounds synthesized from monoterpenoids. International Conference "Renewable Wood and Plant Resources: Chemistry, Technology, Pharmacology, Medicine". Saint Petersburg, June 21-24, 2011, p. 242-243.
7. Volcho, K.P., Il'ina, I.V., Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of new CNS-active compounds from monoterpenes. The 3rd Korea-Russia bio joint forum on the natural products industrialization and application. Gangneung, Republic of Korea, October 05-07, 2011. Book of abstracts. P. 115-129.

10²

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.
Заказ № Тираж 120 экз.

Отпечатано на ротапринте ФГБУН Новосибирского института
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9